УДК 619:615.33

**Островская Л.Л.**
*(Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветпрепаратов и кормовых добавок, г. Львов)*

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА ФЛУПЕТСАЛЬ 1 %.

Ключевые слова: острая токсичность, хроническая токсичность, препарат флупетсаль 1%, белые крысы.

Для оптимизации схем лечения инфекционных осложнений при лечении ран разной этиологии назрела необходимость в разработке химиотерапевтических противомикробных средств нового класса, которые бы не вызывали появления антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [1].

В связи с этим заслуживают внимания новые соединения — производные флуорена, которые владеют выраженными противомикробными, обезболивающими и противовоспалительными свойствами [2].

Одним из таких соединений есть флуренизид, который синтезирован на кафедре фармацевтичной химии Львовского национального медицинского университета имени Данилы Галицкого, являющийся основным действующим веществом нового оригинального противомикробного препарата флупетсаль 1% [3].

Целью исследования было определение параметров токсичности раствора флупетсаль 1% в ходе проведения острого и хронического опыта на белых крысах.

Методика иследования. Определение параметров острой токсичности проводили на 39 белых мышах 2-2,5 – месячного возраста, массой тела 18-20 г и на 45 белых крысах 2-3 – месячного возраста, массой тела 150-180 г. Флупетсаль 1% вводили лабораторным животным натощак, внутрижелудочно, одноразово с помощью металлического зонда.

Острую токсичность изучали в два этапа: ориентировочном и развернутом. На ориентировочном этапе, с целью определения уровня смертельных доз препарата, было взято широкий интервал между дозами. Для мышей было взято 3 группы животных по 3 в каждой с дозами введения – 5000; 10000 и 20000 мг/кг. Для крыс было взято 3 группы животных по 3 в каждой с дозами введения10000; 15000 та 25000 мг/кг.

На развернутом этапе исследований было сформировано 5 групп мышей по 6 животных в каждой и 6 групп крыс по 6 животных в каждой группе. Для введения препарата было взято интервал между дозами 2395 мг/кг и вводили флупетсаль 1% соответственно в дозах 9580, 11975, 14370, 16765 та 19160 мг/кг для мышей и 13172, 14370, 15567, 16765, 17962 и 19 160 мг/кг для крыс.

Дозы введения препарата приведены с учетом плотности препарата (ρ = 0,958 г/см3).

Общая продолжительность наблюдения за животными составляла 14 суток.

Во время проведения исследования учитывали общее состояние и гибель лабораторных животных и, в зависимости от дозы препарата рассчитывали DL50 данного препарата методами Г. Кербера (1931), Г. Першина (1939, 1950), Ж. Т. Литчфильда та И. Уилкоксона (1949), способом трех точек по Б. М. Штабскому (1980) [4].

При изучении хронической токсичности флупетсаля 1% руководствувались результатами, полученными во время проведения исследований по изучению острой токсичности этого препарата [5].

Исследования проводили на 48 белых крысах, массой 150-180 г, из которых было сформировано по принципу аналогов 4 группы животных — по 12 крыс в каждой. Первая группа была контрольной. Ей вводили 3% водный раствор крохмала. Животным других трех опытных групп вводили препарат флупетсаль 1%, растворенный в 3% водном растворе крохмала: II группе — 1/10 DL50 — 1670 мг/кг, III группе — 1/100 DL50 — 167 мг/кг, IV группе — 1/1000 DL50 — 16,7 мг/кг. Продолжительность опыта 30 суток. Способ введения препарата аналогичный при проведении острого опыта.

Результаты исследований. В условия проведения опыта по определению острой токсичности установлено, что крысы и мыши при введении препарата в наивысших дозах (20000 мг/кг для мышей и 25000 мг/кг для крыс) погибли от флупетсаля 1%

в основном в ближайшие 24 часа.

На развернутом этапе были определены среднесмертельные дозы (DL50) (DL50) для лабораторных животных в перерасчете на готовую лекарственную форму и действующее вещество – флуренизид (табл. 1).

На следующие сутки после последнего введения препарата под действием легкого эфирного наркоза у животных отбира-

*Таблица 1*

Величины среднесмертельных доз флупетсаля 1 % для лабораторных животных при внутрижелудочном введении

| Методы подсчета по: | Среднесмертельные дозы ($DL_{50}$) в мг/кг | |
|---|---|---|
| | на препарат | на вещество |
| | м ыши белые (n=30) | |
| Керберу | 13571 | 135,7 |
| Штабскому | 13302 (11002,6÷15601,3) | 133,0 (105,4÷149,46) |
| Першину | 13571 | 135,7 |
| Литчфильду и Уилкоксону | 13250 (11521,7÷15237,5) | 132,5 (120,26÷145,25) |
| | Крысы белые ( n=36) | |
| Керберу | 16765 | 167,6 |
| Штабскому | 16764 | 167,6 |
| Першину | 16 784 (15064,2÷18505,0) | 167,8 (144,35÷177,27) |
| Литчфильду и Уилкоксону | 16750 (15409,3÷18207,2) | 167,5 (147,62÷174,42) |

*Таблица 2*

Гематологические показатели белых крыс на 30 сутки опыта по изучению хронической токсичности при ведении флупетсаля 1 % (M±m, n=12)

| Показатели | Группа животных | | | |
|---|---|---|---|---|
| | I (контроль) | II | III | IV |
| Гемоглобин, г/л | 117,96±3,49 | 118,12±4,87 | 110,26±5,63 | 108,24±4,11 |
| Еритроциты, Т/л | 9,48±0,44 | 9,18±0,66 | 7,36±0,39** | 9,02±0,28 |
| Гематокрит, л/л | 38,4±1,36 | 39,0±0,58 | 34,5±2,06 | 34,25±1,75 |
| Цветной показатель | 0,36±0,03 | 0,38±0,03 | 0,45±0,06* | 0,35±0,04 |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, % | 31,1±0,93 | 29,2±1,16 | 32,4±1,33 | 30,0±1,84 |
| Лейкоциты, г/л | 6,28±0,44 | 5,78±0,43 | 6,28±0,38 | 6,54±0,28 |
| Моноциты, % | 1,0±0,32 | 1,0±0,45 | 1,2±0,37 | 1,0±0,32 |
| Лимфоциты, % | 69,2±0,73 | 64,0±3,16 | 65,6±2,14 | 58,4±0,98*** |
| Базофилы, % | 1,0±0,55 | 1,4±0,24 | 1,2±0,37 | 1,0±0,45 |
| Еозинофилы, % | 1,6±0,24 | 1,4±0,51 | 1,4±0,4 | 0,8±0,37 |
| Нейтрофилы: | | | | |
| Палочкоядерные | 3,4±0,87 | 4,8±0,8 | 7,6±1,17* | 7,2±1,16 |
| Сегментоядерные | 23,8±0,97 | 27,6±2,36 | 25,6±2,94* | 31,6±1,21** |

Примечание: * – P<0,05; ** P<0,01; ***P <0,001 к контролю

ли кровь для проведения анализа гематологических и биохимических показателей.

Анализируя данные таблицы 2 установлено, что у животных III опытной группы отмечено вероятное снижение количества эритроцитов на 23 % (P<0,01), вероятное увеличение цветного показателя на 25% (P<0,05) и тенденцию к уменшению уровня гемоглобина. В этой же группе животных мы можем наблюдать вероятное увеличение колличества палочкоядерных и сегментоядерных гранулоцитов на 23 % (P<0,05) и 7% (P<0,05) соответственно.

При введении препарата в дозе 1/1000 LD50 (IV опытная группа) наблюдалось вероятное снижение общего колличества лимфоцитов на 16 % (P<0,001) и увеличение сегментоядерных гранулоцитов на 11 % (P<0,01).

В результате анализа данных таблицы 3 установлено, что в крови опытных крыс II группы (1/10 DL50), по сравнению с контролем, отмечалось вероятное повышение активности АСТ на 26 % (P<0,01). При введении флупетсаля 1% было установлено определенные изменения белкового состава крови крыс. В крови животных независимо от введенной дозы отмечено вероятное увеличение альбуминов на 52 % (P<0,01), 53 % (P<0,05) та 46 % (P<0,05) соответстенно. Также отмечено во всех исследуемых дозах вероятное уменьшение колличества α1-глобулинов на 45 % (P<0,05), 42 % (P<0,05), 49 % (P<0,01) и тенденция к уменьшению α2-глобулинов у животных всех исследуемых групп независимо от дозы введения по сравнению с контролем.

*Таблица 3*

Биохимические показатели крови крыс на 30 сутки опыта по изучению хронической токсичности при ведении флупетсаля 1 % (M±m, n=12)

| Показатели | Группа животных | | | |
|---|---|---|---|---|
| | I (контроль) | II | III | IV |
| АЛТ, мккат/л | 0,86±0,05 | 0,82±0,06 | 0,83±0,03 | 0,8±0,02 |
| АСТ, мккат/л | 0,63±0,02 | 0,8±0,03** | 0,64±0,06 | 0,7±0,04 |
| Белок общий, г/л | 67,83±2,93 | 66,6±0,76 | 68,54±0,95 | 65,96±1,2 |
| Альбумины, % | 34,7±4,7 | 52,8±1,7** | 53,4±3,8* | 50,7±2,0* |
| $\alpha_1$-глобулины, % | 12,7±1,8 | 7,1±1,2* | 7,4±1,2* | 6,5±0,5** |
| $\alpha_2$-глобулины, % | 8,4±1,0 | 7,1±1,3 | 6,4±1,0 | 5,9±0,5 |
| β-глобулины, % | 19,7±1,2 | 18,5±0,8 | 14,5±2,2 | 17,2±1,0 |
| γ-глобулины, % | 25,3±2,3 | 14,5±1,7* | 18,6±1,0 | 19,7±3,7 |
| Коэффициент Де Ритиса | 0,73 | 0,97 | 0,77 | 0,87 |
| А/Г | 0,52±0,74 | 1,11±0,34 | 1,13±0,7 | 1,02±0,35 |

Примечание: * – P <0,05; ** P<0,01 к контролю

В крови крыс II опытной группы установлено вероятное уменьшение γ-глобулинов на 43 % (P<0,05) и только тенденция к уменьшению этого показателя у животных III (1/100 DL50) и IV (1/1000 DL50) групп.

Итак, флупетсаль 1% согласно классификации химических веществ по степени опасности относится к нетоксическим веществам [6].

Ежедневное втечение 30 суток введение флупетсаля 1% влияло на морфологические и биохимические показатели крови крыс независимо от дозы введения.

ВЫВОДЫ

1. По токсичности при внутрижелудочном введении флупетсаля 1% для лабораторных животных принадлежит к 4-му классу (малотоксические вещества), а его действующее вещество флуренизид — к 3-му классу токсичности для крыс (умеренно токсические);

2. При длительном введении флупетсаля 1% установлены вероятные изменения в крови животных с дозами введения 1/100 DL50 (167 мг/кг) и 1/1000 DL50 (16,7 мг/кг);

3. В условиях каждодневного длительного введения флупетсаля 1% отмечено изменения биохимических показателей крови крыс независимо от введенной дозы.

**Резюме**: В статье поданы результаты экспериментальных исследований по определению параметров токсичности нового противомикробного химиотерапевтического средства флупетсаль 1%, в состав которого входит флуренизид. Флуренизид — новое оригинальное химиотерапевтическое средство антибиотического действия. Наведены параметры среднесмертельных доз для лабораторных животных в перерасчете на препарат и его действующее вещество флуренизид и основные морфологические и биохимические изменения крови при проведении хронического опыта. Согласно полученным данным препарат относится к 4-му классу токсичности (нетоксические вещества). При проведении хронического опыта установлены изменения в морфологических и биохимических показателях крови белых крыс независимо от вводимой дозы препарата.

**SUMMARY**

The article shows the results of experimental on determination of toxicity parameters of new antimicrobial chemotherapeutic medicinal product Flupetsal 1 % that contains Flurenizide. Flurenizide is new original antimicrobial chemotherapeutic medicinal product with antibiotic effect. It shows parameters of average lethal dose for laboratory animals in conversion of medicinal product and its active substance flurenizide and basic morphological and biochemical blood modifications according to chronic tests. According to received results the medicinal product belongs to the 4th toxicity class (nontoxic substances). Under conditions of chronic test performance it was determined that changes in morphological and biochemical blood indices of white rats independently on the dose of medicinal product.

Keywords: acute toxicity, chronic toxicity, medicinal product Flupetsal 1 %, white rats.

## Литература

1. Гучев И. А., Сидоренко С. В., Французов В. Н. Рациональная антимикробная химиотерапия инфекций кожи и мягких тканей // Антибиотики и химиотерапия. 2003. — № 10 — С. 25–30.

2. Коваленко М. М., Петрух Л. И. Производные флуорена как известные лекарственные средства // Тезисы 3 Междунар. медицинского конґресса студентов и молодых ученых. – Тернополь, 1999. — С. 41–42.

3. Петрух Л. И. Вклад в развитие украинской фармацевтической и медицинской науки и практики кафедры фармацевтической химии факультета последипломного образования ЛНМУ имени Данилы Галицкого. К 50-летию факультета последипломного образования ЛНМУ имени Данилы Галицкого / За ред. докт. фарм. наук, проф. Петрух Л.И. – Львов, ЛвЦНТЕИ, 2005. – 156 с.

4. Токсикологический контроль новых средств защиты животных: Методические рекомендации // М. В. Косенко, О. Г. Малик , И. Я. Коцюмбас и др. – К. - 1997. — 33 с.

5. Островская Л. Л. Изучение острой токсичности нового противомикробного препарата флупетсаль 1% // Научно-технический бюллетень Института биологии животных и ДНДКИ ветпрепаратов и кормовых добавок. — Вып 9. — №4 — Львов. 2008. — С. 128-131.

6. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Класификация и общие требования безопасности. — Введ.01.01.77. — Проверен 01.10.81; Изменен №1; Переиздан 01.12.81. — М.: Изд-во стандартов. 1982. — 6 с.

## Контактная информации об авторах для переписки

**Островская Л.Л.**, Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветпрепаратов и кормовых добавок, г. Львов

Научный руководитель – доктор вет. наук, профессор, член-кор. НААН Коцюмбас И.Я.